

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/32629 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 231/54, A61K 31/416, A61P 29/00, 37/00

(74) Mandataire: **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;**
Sanofi-Synthélabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/03047

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:

2 novembre 2000 (02.11.2000)

(84) États désignés (*regional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/13847 3 novembre 1999 (03.11.1999) FR

Publiée:

- *Avec rapport de recherche internationale.*
- *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises.*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): **BARTH, Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). MILLAN, Joseph [FR/FR]; 106, rue des Cigales, F-34990 Juvignac (FR). OUSTRIC, Didier [FR/FR]; 1, rue de la Lucque, F-34920 Le Crès (FR). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardies, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). VERNHET, Martine [FR/FR]; 7, rue des Tourmalines, F-34000 Montpellier (FR).**

(54) Title: 1-BENZYL PYRAZOLES-3-CARBOXYLIC ACID TRICYCLIC DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: DERIVES TRYCYCLIQUES D'ACIDES 1-BENZYL PYRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE CANNABINOÏDES

(57) Abstract: The invention concerns 1-benzylpyrazole-3-carboxylic acid tricyclic derivatives of formula W₄ wherein: X represents a (CH₂)_n group and R₁ represents a non-aromatic C₃-C₁₅ carbocyclic radical. The invention also concerns the method for preparing said derivatives and medicines containing them. The compounds of formula (I) have an activity towards cannabinoid CB₂ receptors.

(57) Abrégé: Dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique de formule W₄ dans laquelle: X représente un groupe (CH₂)_n et R₁ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅; leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Les composés de formule (I) sont actif sur les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

A1

9

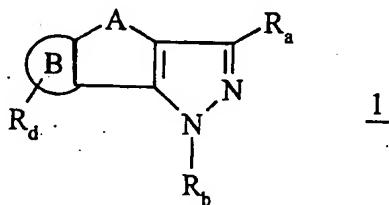
WO 01/32629

**DERIVES TRICYCLIQUES D'ACIDES 1-BENZYL PYRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE COMME ANTAGONISTE
S DES RECEPTEURS DE CANNABINOÏDES**

5 La présente invention a pour objet des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant. Les composés de l'invention sont des dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique.

10 Les demandes de brevet EP-A-576 357, EP-A-658 546 et WO-97/19063 décrivent des dérivés du pyrazole présentant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. Plus particulièrement, la demande de brevet EP-A-656 354 revendique le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent une très bonne affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁. La demande de brevet EP-A-868 420 décrit des dérivés de pyrazole-3-carboxamide substitué en 1 du pyrazole par un groupe benzyle diversement substitué.

15 La demande de brevet internationale WO-96/09304 décrit des composés inhibant la cyclooxygénase, plus spécifiquement la cyclooxygénase-2. Ces composés utiles dans le traitement de l'inflammation et des maladies inflammatoires répondent à la formule :



dans laquelle :

A, B, R_a, R_b, R_d ont différentes significations.

25 On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique qui possèdent une très bonne affinité pour les récepteurs CB₂ des cannabinoïdes et sont utiles dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

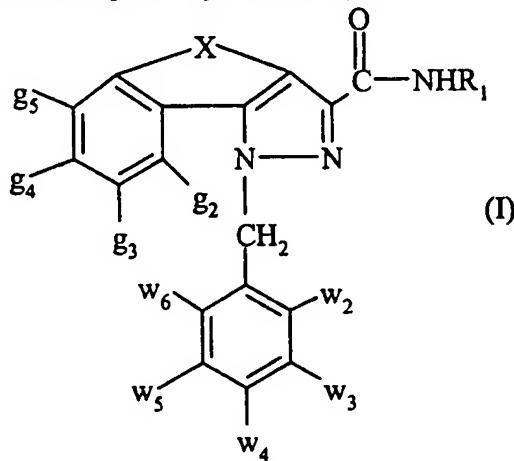
Le Δ⁹-THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In *Marijuana* 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

30 Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., Pharmacol. and

Experimental Ther., 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Mol. Pharmacol., 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

La caractérisation des récepteurs a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques des récepteurs aux cannabinoïdes tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

5 La présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- 10 - X- représente un groupe $-(CH_2)_n-$;
 - n est égal à 1 ou 2 ;
 - g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un nitro ;
 - 15 - R₁ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- ainsi que leurs sels et leurs solvats.

Par alkyle, on entend des alkyles droits ou ramifiés. Les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle étant préférés.

20 Par radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅, on entend un radical saturé, mono ou polycyclique, condensé ou ponté. Ces radicaux comprennent en particulier les radicaux suivants : cyclopentyle, cyclohexyle, adamantyle, bicyclo[3.2.1]octyle, ainsi que le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptyle ou fenchyle, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yde.

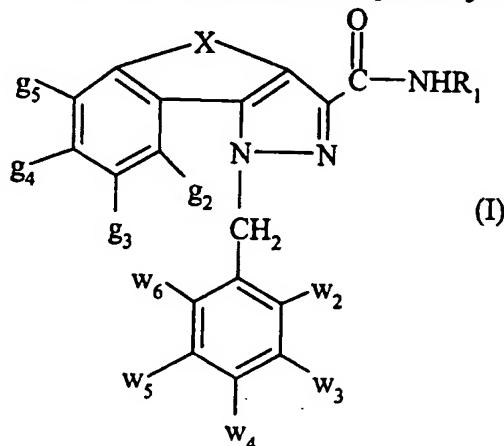
25 Par halogène, on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Les sels éventuels des composés de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le

sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, l'oxalate, le fumarate, le naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate, le méthylènesulfonate, le benzènesulfonate ou le succinate.

5

La présente invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule:



dans laquelle :

- X- représente un groupe $-(CH_2)_n-$;
 - n est égal à 1 ou 2 ;
 - 10 - g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy, un ((C₁-C₃)alkylthio, un nitro ;
 - R₁ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 15 ainsi que leurs sels et leurs solvats.

10

15

20

Parmi les composés de formule (I), on préfère ceux dans lesquels g₂, g₅, w₅, w₆ représentent l'hydrogène et g₃, g₄, w₂, w₃ et w₄ ont l'une des valeurs définies ci-dessus pour les composés de formule (I) hormis l'hydrogène. Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans lesquels w₂, w₃ et w₄ représentent le chlore ou un méthyle et g₃ et g₄ représentent le chlore, le brome ou un méthyle, les autres substituants w et g étant l'hydrogène.

25

On préfère également les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical carbocyclique choisi parmi : le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yile, le bicyclo[3.2.1]oct-3-yile, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yile.

25

Parmi les composés de formule (I) on distingue ceux dans lesquels -X- représente un groupe -CH₂-CH₂- et ceux dans lesquels -X- représente un groupe -CH₂- . Les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente -CH₂- sont préférés.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

EtOH : éthanol

5 MeOH : méthanol

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

LiHMDS : sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane

(CO₂Et)₂ : oxalate d'éthyle

10 APTS : acide paratoluènesulfonique

PPA : acide polyphosphorique

DIBAL : diisobutyl aluminium hydrure

AcOH : acide acétique

TA : température ambiante

15 F : point de fusion

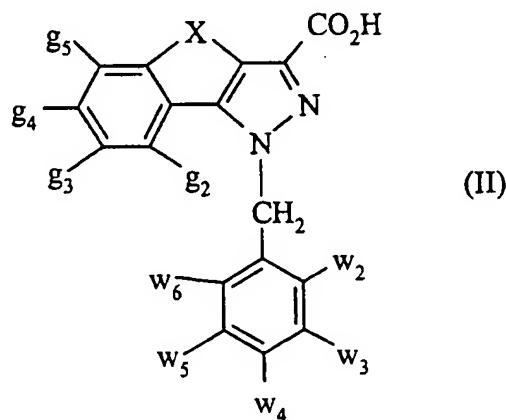
Eb : point d'ébullition

p : pression

RMN : résonnance magnétique nucléaire. Les spectres RMN sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO d6

20 s: singulet ; d : doublet ; t : triplet ; m : massif ou multiplet.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé selon l'invention, de ses sels et de ses solvats. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



25

dans laquelle -X- et g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont tels que définis ci-dessus pour (I), avec un composé de formule NH₂R₁ (III), dans laquelle R₁ est tel que défini ci-dessus pour (I).

La réaction est effectuée en milieu basique, par exemple en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

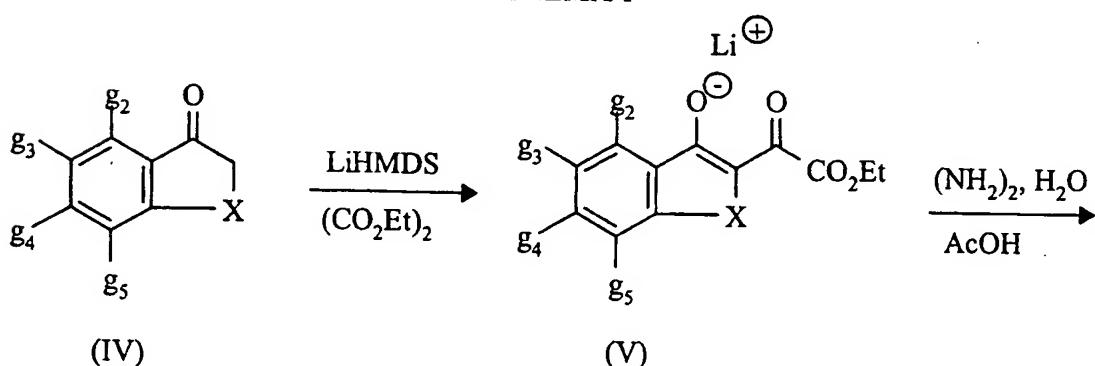
Ainsi par le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide de formule (II) obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II) dans un solvant inerte tel que le benzène ou le toluène ou un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

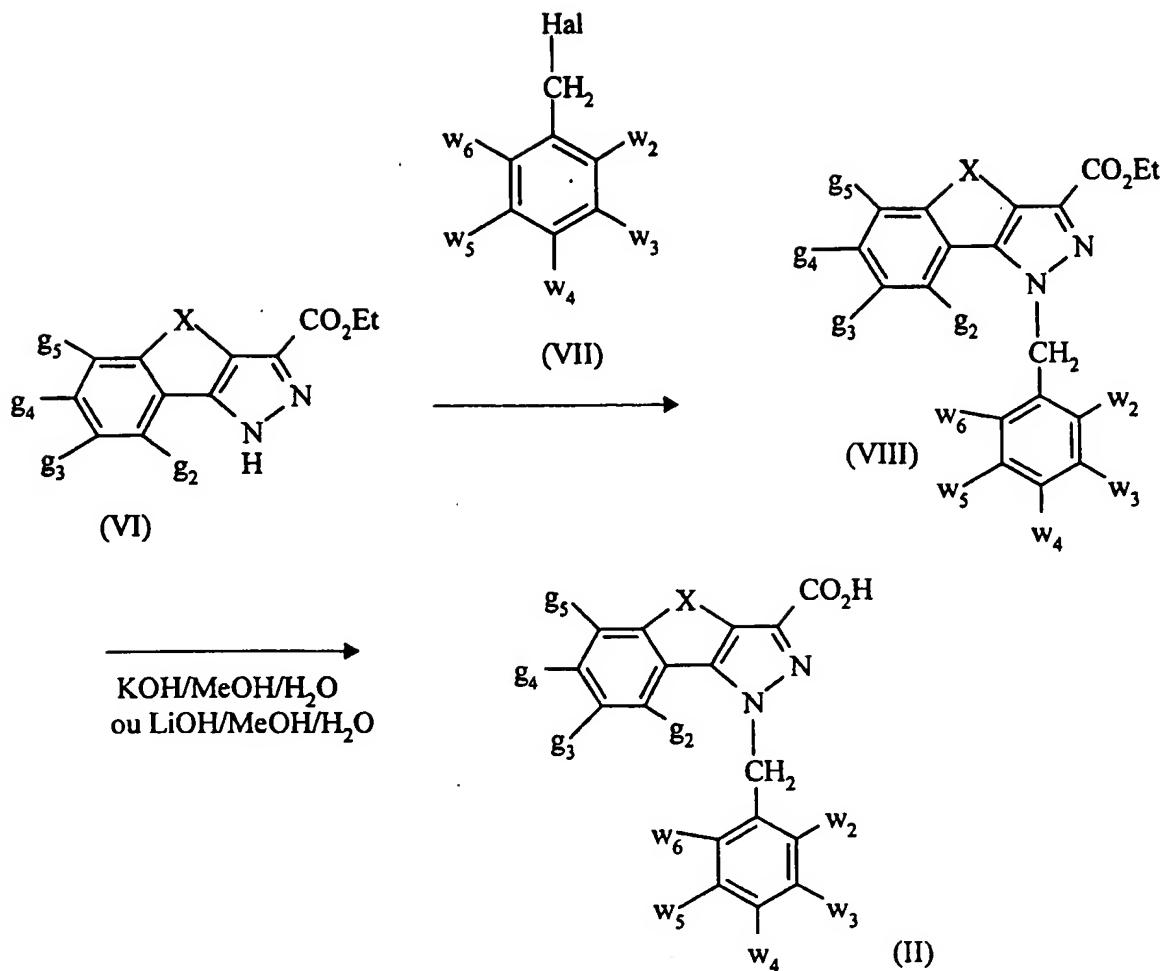
Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine.

L'acide de départ (II) est nouveau et constitue un autre aspect de la présente invention, ses dérivés fonctionnels sont également nouveaux, notamment son chlorure d'acide et son ester alkylique en C₁-C₄.

L'acide de formule (II) peut être obtenu en suivant le schéma réactionnel ci-après :

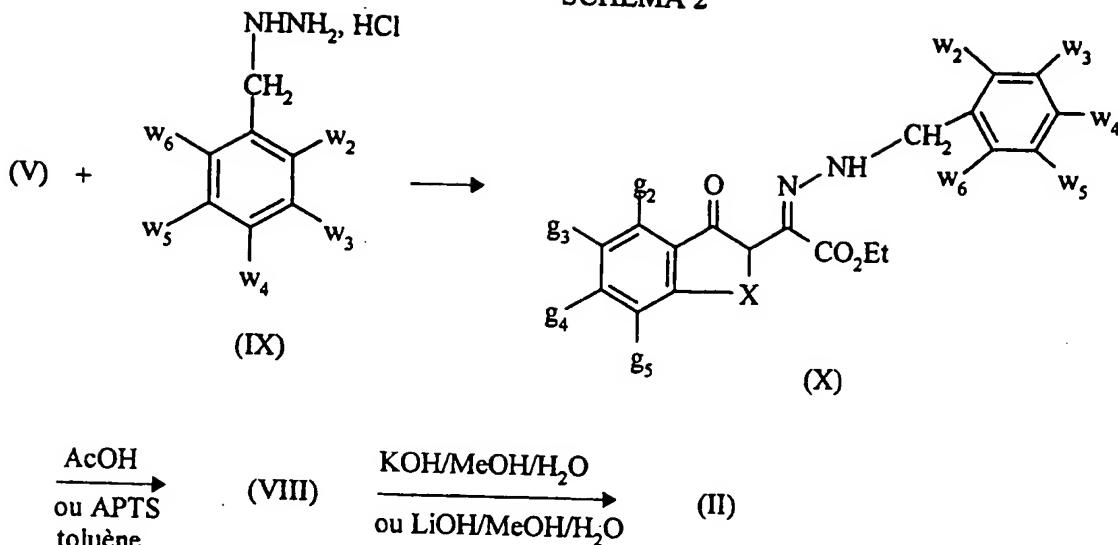
SCHEMA 1





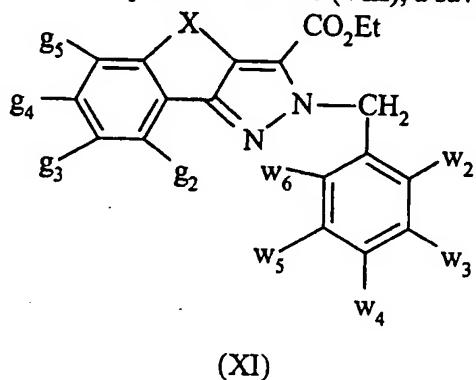
L'acide de formule (II) peut également être préparé par action d'un dérivé de la benzylhydrazine de formule (IX) sur un composé de formule (V), selon le SCHEMA 2 ci-après.

SCHEMA 2



5

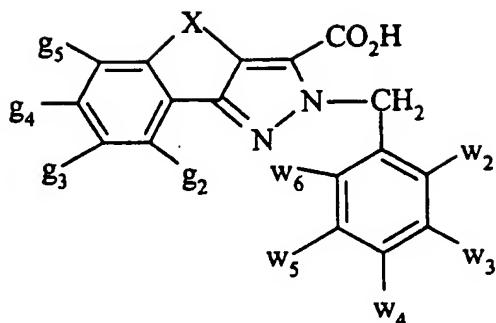
En utilisant le procédé selon le SCHEMA 1, par action du dérivé d'halogène de benzyle de formule (VII) sur le composé de formule (VI), il peut également se former un isomère de position du composé de formule (VIII), à savoir un composé de formule



10

De même, en utilisant le procédé selon le SCHEMA 2, par action du dérivé de benzylhydrazine de formule (IX) dans laquelle w₂ à w₆ sont tels que définis ci-dessus pour (I), il peut également se former un isomère de position du composé de formule (VIII), à savoir un composé de formule (XI).

Pour obtenir l'acide de formule (II), on peut soit séparer les 2 isomères de formule (VIII) et (XI), soit effectuer l'hydrolyse du mélange des isomères (VIII) et (XI) pour préparer un mélange de l'acide de formule (II) et de son isomère de formule :



La séparation des isomères est effectuée par des méthodes classiques, par exemple par chromatographie ou par cristallisation.

Les composés de formule (IV) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Par exemple, les tétralones de formule (IV) dans laquelle -X- représente -CH₂-CH₂- sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que décrites dans Synthetic Communications, 1991, 21, 981-987.

On prépare le sel de lithium de formule (V) par action du sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane puis de l'oxalate d'éthyle.

Par action de l'hydrate d'hydrazine, puis chauffage en présence d'acide acétique ou en présence d'acide paratoluènesulfonique dans le toluène, on prépare le composé de formule (VI). On traite ensuite le composé de formule (VI) par une base forte telle que l'hydrure de sodium ou l'amidure de sodium dans un solvant puis on fait agir un halogénure de benzyle de formule (VII) dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore ou le brome et w₂-w₆ sont tels que définis ci-dessus pour (I). On effectue ensuite une saponification selon les méthodes classiques, par exemple en présence de potasse ou d'hydroxyde de lithium dans le méthanol, pour obtenir l'acide attendu de formule (II).

Les halogénures de benzyle de formule (VII) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

D'une manière générale, les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de brome peuvent être préparés par action du N-bromosuccinimide sur les dérivés correspondants de méthylbenzène en présence de peroxyde de dibenzoyle. On peut également préparer un bromure de benzyle à partir d'un alcool benzyllique correspondant par action de l'acide bromhydrique en solution dans l'eau ou dans l'acide acétique. On peut aussi utiliser l'action du tribromure de phosphore sur un alcool benzyllique correspondant pour préparer un composé de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de brome.

Les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome d'iode peuvent être préparés par action de l'iodure de sodium sur un composé de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de chlore dans un solvant tel que l'acétone ou la butan-2-one.

5

Les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de chlore peuvent être préparés par action du chlorure de thionyle sur un alcool benzylique correspondant.

10

Les dérivés aminés de départ de formule (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues, en particulier celles décrites dans EP-A-868 420. La (1S)-endo-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine est préparée selon J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 ou selon J. Med. Chem., 1991, 34, 1003-1010. La bicyclo[3.2.1]octan-3-ylamine est préparée selon H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369.

15

Le composé de formule (I) obtenu par le procédé selon l'invention est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

20

Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée en un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

25

Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

30

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613.

Plus particulièrement, les composés de la présente invention, tels quels ou sous forme d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂, ayant un Ki inférieur à 5.10⁻⁷ M. Ils sont au moins 10 fois plus actifs sur les récepteurs CB₂ que sur les récepteurs CB₁ et sont actifs par voie orale.

D'autre part, leur nature antagoniste a été démontrée par les résultats dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase induite par la forskoline comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharm. Exp. Therap., 1998, 284, 644-650.

La toxicité des composés (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels et solvats pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés (I) et, éventuellement leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utilisés sont les pathologies impliquant les cellules du système immunitaire ou les désordres immunitaires, par exemple le SIDA, les maladies autoimmunes, les maladies associées aux transplantations d'organes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques, les maladies du système gastrointestinal par exemple la maladie de Crohn, le syndrome du colon inflammatoire (inflammatory bowel disease) ; plus particulièrement on peut citer les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, arthrite réactive, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet, anémies autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaque, psoriasis. Les maladies allergiques à traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou retardé, asthme par exemple. De même les composés et leurs sels éventuels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, les infections virales, les infections bactériennes, l'amylose, les maladies affectant les lignées du système lymphohématopoïétique.

Les composés selon l'invention sont également utiles comme antiinflammatoire, comme antiarthritique, comme analgésique, dans le traitement et la prévention des vertiges, de l'émésis et des nausées, en particulier les nausées induites par des agents anticancéreux, dans la traitement du diabète et dans le traitement des maladies oculaires, par exemple l'hypertension oculaire ou le glaucome.

De plus, les composés selon l'invention peuvent être utiles dans le traitement de certaines maladies du système nerveux central ou périphérique, par exemple l'épilepsie, les désordres psychotiques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Tourette, la chorée de Huntington, ainsi que dans le traitement de certains cancers.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des maladies ci-dessus qui consiste à administrer à un patient en ayant besoin une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Par ailleurs, les composés (I) selon l'invention, tels quels ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs périphériques CB₂ aux cannabinoïdes. Cela constitue un aspect ultérieure de la présente invention.

10 Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

20 Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,1 à 1000 mg, avantageusement de 0,5 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité 10 prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

15 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

20 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

25 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés 30 avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intra-oculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse, on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween[®] 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie 35

intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

5 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades ou des gels.

10 Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoirs dans lesquels le principe actif peut être en solution alcoolique.

15 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

20 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

25 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

30 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

PREPARATIONS

35 PREPARATION 1.1 Ester éthylique de l'acide 6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

(VI) : X = CH₂, g₄ = Cl

A) Ester éthylique du sel de lithium de l'acide (5-chloro-1-oxidoindan-2-yl)oxoacétique.

On prépare une solution de 4,42 g de LiHMDS à -60°C dans 140 ml d'Et₂O et on ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g de 5-chloroindan-1-one dans 10 ml d'Et₂O. On laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température jusqu'à -30°C puis on ajoute 3,6 ml d'oxalate d'éthyle. Après 18 heures sous agitation à TA, le précipité jaune obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide. On obtient 6,42 g du composé attendu.

35 B) Ester éthylique de l'acide 6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On ajoute 0,56 ml d'hydrate d'hydrazine à une solution refroidie au bain de glace contenant 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'acide acétique. On chauffe à reflux pendant 18 heures puis on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau glacée. On filtre, lave à l'eau puis sèche sous vide pour obtenir 2,62 g du composé attendu, F = 190°C.

5 RMN : 1,25 ppm : t : 3H ; 3,70 ppm : s : 2H ; 4,25 ppm : q : 2H ; 7,25-7,65 ppm : m : 3H ; 13,80 ppm : s : 1H.

PREPARATION 1.2

Ester éthylique de l'acide 6-chloro-7-méthyl-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

10 (VI) : X = CH₂, g₃ = CH₃, g₄ = Cl

A) 3-Chloro-1-(4-chloro-3-méthylphényl)propan-1-one.

On mélange 23,43 ml de 2-chlorotoluène et 26,6 g de chlorure de 3-chloropropionyle dans 25 ml de sulfure de carbone et on ajoute en 45 minutes 32 g de AlCl₃ dans 125 ml de sulfure de carbone. Après 3 heures sous agitation à TA, on évapore le solvant puis on ajoute 1 litre d'eau. On extrait le milieu réactionnel à l'éther puis au benzène, puis on lave la phase organique par une solution saturée de Na₂CO₃ puis par de l'eau. On sèche sur Na₂SO₄ puis on chromatographie le résidu sur colonne de silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (5/95 ; v/v). On obtient 27,25 g du composé attendu.

15 RMN : 2,4 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : t : 2H ; 3,9 ppm : t : 2H ; 7,6 ppm : m : 1H ; 7,8 ppm : m : 1H ; 8 ppm : m : 1H.

20 B) 5-Chloro-6-méthylindanone.

A 30,67 g du composé préparé à l'étape précédente, on ajoute lentement et sous forte agitation 250 ml d'H₂SO₄ concentré. On chauffe à 90°C pendant une heure puis on verse sur de la glace. On extrait à l'éther puis on sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (5/95 ; v/v). On obtient 1,8 g du composé attendu.

25 RMN : 2,3 ppm : s : 3H ; 2,5-2,6 ppm : m : 2H ; 2,9-3 ppm : m : 2H ; 7,5 ppm : s : 1H ; 7,6 ppm : s : 1H.

C) Ester éthylique de l'acide 6-chloro-7-méthyl-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

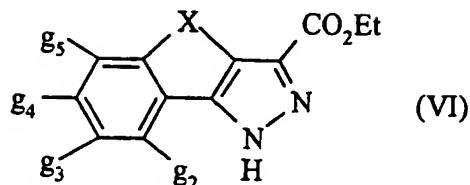
On procède ensuite comme décrit à la PREPARATION 1.1 aux étapes A et B pour préparer le composé attendu.

30 RMN : 1,2 ppm : t : 3H ; 2,3 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : s : 2H ; 4,2 ppm : q : 2H ; 7,4 ppm : s : 1H ; 7,5 ppm : s : 1H ; 13,7 ppm : s : 1H.

En procédant selon la PREPARATION 1.1 on prépare les composés décrits dans le TABLEAU 1.

TABLEAU 1

5



Préparation	X	g2	g3	g4	g5	F°C
1.3	CH ₂	H	H	Br	H	RMN : 1,4 ppm : t : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 4,4 ppm : q : 2H ; 7,6-7,8 ppm : m : 2H ; 7,9 ppm : s : 1H ; 13,9 ppm : s : 1H
1.4	CH ₂ -CH ₂	H	H	Cl	H	170°C

PREPARATION 2.1

10

Acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

II, X = CH₂ ; g₄ = w₂ = w₄ = Cl.

A) Ester éthylique de l'acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

15

On prépare une suspension de 2,48 g du composé obtenu à la PREPARATION 1 dans 50 ml de toluène et on ajoute en 3 fois 0,45 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile, puis on chauffe à 65°C pendant 1 heure. Après retour à TA, on ajoute 1,38 ml de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle puis on chauffe à reflux pendant 44 heures. On ajoute 100 ml d'une solution de NH₄Cl saturé, on filtre le milieu, puis la phase organique est évaporée sous vide et le résidu est mélangé avec le précipité et triturer dans AcOEt. On filtre, lave par AcOEt puis sèche sous vide pour obtenir 3,00 g du composé attendu, F = 168°C.

20

B) Acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

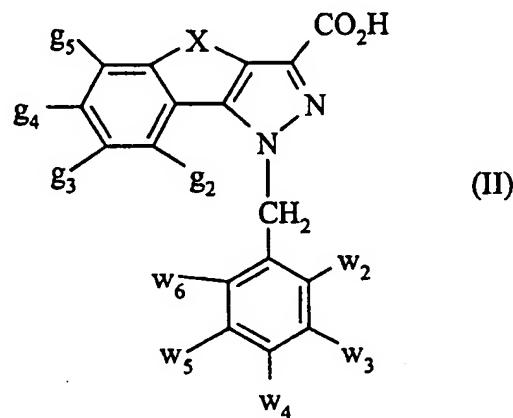
On place 2,97 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de MeOH, on ajoute 1,01 g de KOH dans 10 ml d'eau puis on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange contenant 200 ml d'eau glacée et 20 ml d'HCl à 10 %. On filtre, lave à l'eau puis sèche sous vide pour obtenir 2,50 g du composé attendu, F > 260°C.

5 RMN : 3,75 ppm : s : 2H ; 5,80 ppm : s : 2H ; 7,05 ppm : d : 1H ; 7,30-7,80 ppm : m : 5H.

En procédant selon la PREPARATION 2.1, on prépare les composés décrits dans le TABLEAU ci-après.

10

TABLEAU 2



Préparation	X	g3	g4	w2	w3	w4	RMN/F°C
2.2	-CH ₂ -	H	Cl	H	Cl	CH ₃	2,2 ppm : s : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 5,7 ppm : s : 2H ; 7-7,8 ppm : m : 6H ; 12,4-13 ppm : m : 1H.
2.3	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃	2,2 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : s : 2H ; 5,5 ppm : s : 2H ; 7 ppm : s : 4H ; 7,4 ppm : s : 2H ; 7,7 ppm : s : 1H.
2.4	CH ₂	H	Br	H	Cl	Cl	3,7 ppm : s : 2H ; 5,7 ppm : s : 2H ;

Préparation	X	g3	g4	w2	w3	w4	RMN/F°C
							7,2-7,3 ppm : dd : 1H ; 7,5-7,7 ppm : m : 4H ; 7,8 ppm : s : 1H.
2.5	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl	3,7 ppm : s : 2H ; 4-5 ppm : m : 1H ; 5,6 ppm : s : 2H ; 6,9 ppm : d : 1H ; 7,2-7,4 ppm : dd : 1H ; 7,7 ppm : s : 1H ; 7,8 ppm : s : 1H.
2.6	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	2,4 ppm : s : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 4,2-4,4 ppm : m : 1H ; 5,8 ppm : s : 2H ; 7,3 ppm : d : 1H ; 7,7 ppm : t : 1H ; 7,9 ppm : d : 1H.
2.7	CH ₂ -CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl	2,90 ppm : s : 2H ; 5,70 ppm : s : 2H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,20-7,70 ppm : m : 4H
2.8	CH ₂	H	Br	H	H	Cl	276°C
2.9	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃	263°C
2.10	CH ₂ -CH ₂	H	OMe	H	Cl	Cl	221°C

PREPARATION 3

7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-ylamine, chlorhydrate.

A) 7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]heptan-3-one oxime.

On dissout 5 g de 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-one dans 25 ml de MeOH et 18 ml de CHCl₃ et on ajoute 3,77 g d'hydroxylamine et 5,9 g d'acétate de sodium dissous dans 100 ml d'eau. On chauffe à reflux pendant 56 heures puis on refroidit. On extrait à l'éther puis on sèche la phase éthérée sur Na₂SO₄ et évapore à sec. L'huile obtenue (6,56 g) est utilisée telle quelle à l'étape suivante.

B) 7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-ylamine, chlorhydrate.

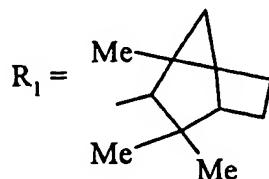
On dissout 6,5 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'EtOH et on place dans une bombe à hydrogène. On ajoute 3 ml de CHCl₃ et 1,5 g de PtO₂ puis on laisse sous atmosphère d'H₂ à une pression de 7,8 bars pendant 72 heures. On filtre sur Célite®, évapore à sec, puis on reprend par de l'éther essore et sèche sous vide. On obtient 3,37 g du composé attendu.

RMN : 0,95 ppm : s : 3H ; 1,10 ppm : s : 3H ; 1,50-2,30 ppm : m : 8H ; 3,40-3,55 ppm : m : 1H ; 8,00 ppm : s : 2H.

EXAMPLE 1

10 N-[(1S)1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-6-chloro-1-(2,4-dichlorobenzyl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide.

I, X = CH₂ ; g₄ = w₂ = w₄ = Cl ;



A) Chlorure de l'acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On mélange 2,45 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.1 dans 35 ml de toluène et 1,36 ml de SOCl₂ et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore le solvant sous vide puis on reprend le résidu par 30 ml de toluène et évapore à sec (2 fois). On obtient 2,59 g du composé attendu.

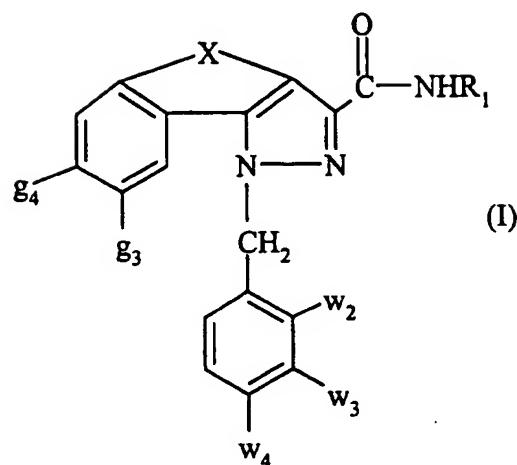
20 B) N-[(1S)1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-6-chloro-1-(2,4-dichlorobenzyl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,80 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM sur une solution, refroidie à 0°C de 0,37 g de (1S)-endo-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptyl-2-ylamine et 0,55 ml de NEt₃ dans 20 ml de DCM. On laisse sous agitation à TA pendant 16 heures puis on verse le milieu réactionnel sur 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, évapore le solvant, sèche sur MgSO₄ puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange AcOEt/toluène (1/9 ; v/v). Le composé obtenu cristallise dans l'éther isopropylique. On obtient 0,46 g, F = 157°C.

30 RMN : 0,75 ppm : s : 3H ; 1,00-1,75 ppm : m : 13H ; 3,65 ppm : d : 1H ; 3,80 ppm : s : 2H ; 5,80 ppm : s : 2H ; 6,90-7,10 ppm : m : 2H ; 7,35-7,45 ppm : m : 2H ; 7,55-7,70 ppm : m : 3H.

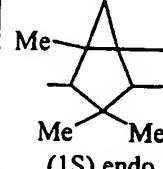
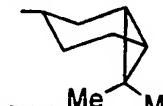
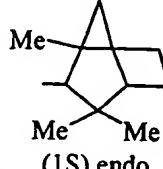
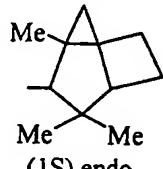
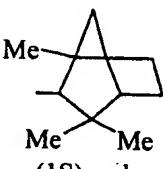
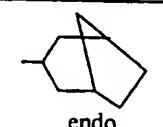
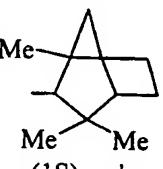
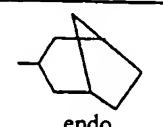
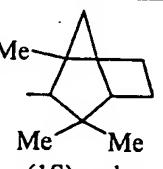
En procédant selon l'EXEMPLE 1, on prépare les composés selon l'invention décrit dans le TABLEAU ci-après.

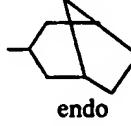
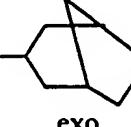
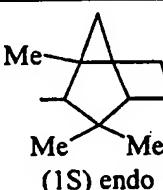
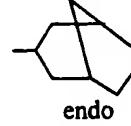
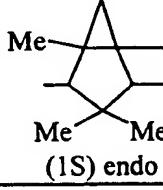
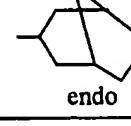
TABLEAU 3



5

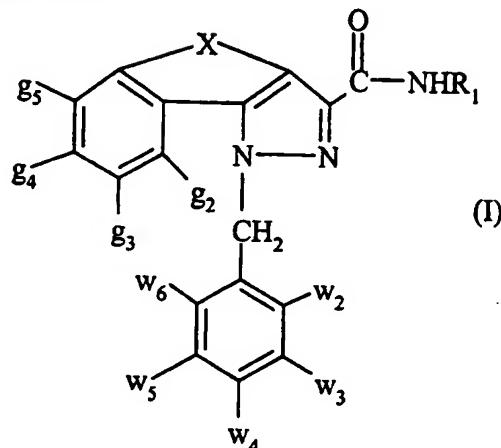
Exemples	X	g3	g4	w2	w3	w4	R1	α_D	F
2	CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl			197
3	CH ₂	H	Cl	H	Cl	Cl		-6,9 (c=1, MeOH)	158
4	CH ₂	H	Cl	H	Cl	Cl			93
5	CH ₂	H	Cl	H	Cl	CH ₃		-9,6 (c = 1 ; MeOH)	78-83
6	CH ₂	H	Cl	H	Cl	CH ₃			74-78

Exemples	X	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	R ₁	α_D	F
7	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃		-14,2 (c=1, EtOH)	78
8	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃		-18,3 (c=1, EtOH)	105
9	CH ₂	H	Br	H	Cl	Cl		-10,3 (c=1, EtOH)	149
10	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl		-7,2 (c=1, EtOH)	92
11	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl		-7,3 (c=1, EtOH)	100
12	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl			90
13	CH ₂ -CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl		-1,2 (c=1, EtOH)	97
14	CH ₂ -CH ₂	H	OMe	H	Cl	Cl			172
15	CH ₂ -CH ₂	H	OMe	H	Cl	Cl		-8,1 (c = 1 ; CHCl ₃)	104

Exemples	X	g3	g4	w2	w3	w4	R1	α_D	F
16	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl			190
17	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl			196
18	CH ₂	H	Br	H	H	Cl		-8,8 (c = 1 ; MeOH)	82
19	CH ₂	H	Br	H	H	Cl			181
20	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃		-5,9 (c = 1 ; MeOH)	85
21	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃			87

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



5

dans laquelle :

- X- représente un groupe $-(CH_2)_n-$;
- n est égal à 1 ou 2 ;
- g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un nitro ;
- R₁ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ; ainsi que ses sels et ses solvats.

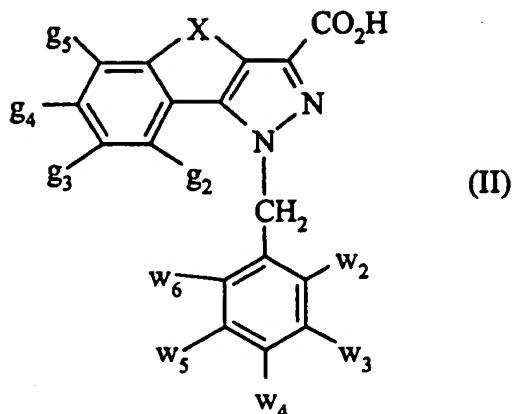
10

15

2. Un composé selon la revendication 1 dans lequel g₂, g₅, w₅, w₆ représentent l'hydrogène.
3. Un composé selon la revendication 2 dans lesquel w₂, w₃ et w₄ représentent le chlore ou un méthyle et g₃ et g₄ représente le chlore, le bromé ou un méthyle.
4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical carbocyclique choisi parmi : le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yle, le bicyclo[3.2.1]oct-3-yle, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yle.
5. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle -X- représente -CH₂-.
6. Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :

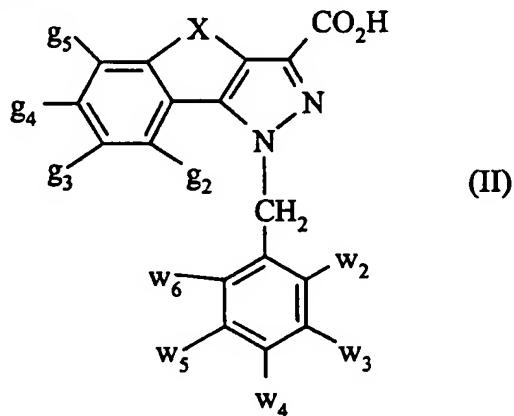
20

25



dans laquelle -X- et g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont tels que définis à la revendication 1 pour (I), avec un composé de formule NH₂R₁ (III), dans laquelle R₁ est tel que défini à la revendication 1.

- 5 7. Un acide de formule :



dans laquelle g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont tels que définis à la revendication 1 ;
et ses dérivés fonctionnels.

- 10 8. Un composé selon la revendication 7 dans lequel les dérivés fonctionnels sont choisis parmi le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, tel que l'ester de p-nitrophényle ou l'acide libre activé, avec le N,N-dicyclohexyl carbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris (diméthylamino)phosphonium.
- 15 9. Un composé selon la revendication 8 qui est le chlorure d'acide ou l'ester alkylique en C₁-C₄.
10. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 sous forme d'unité de dosage.
12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.
5
13. Utilisation selon la revendication 12 pour traiter les désordres immunitaires.
14. Utilisation selon la revendication 12 comme antiinflammatoire.

DEMANDE DE BREVET FRANCAIS

pour :

"DERIVES TRICYCLIQUES D'ACIDE 1-BENZYL PYRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE, LEUR PREPARATION, LES MEDICAMENTS EN CONTENANT".

au nom de :

SANOFI-SYNTHELABO

Invention de : Francis BARTH, Joseph MILLAN, Didier OUSTRIC, Murielle RINALDI, Martine VERNHET.

ABREGE DESCRIPTIF

Dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique de formule :

 w_4

dans laquelle :

X représente un groupe $(CH_2)_n$ - et R_1 représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ; leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Les composés de formule (I) sont actifs sur les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P29/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 925 768 A (BARTH FRANCIS ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20) claim 1 & EP 0 868 420 A 7 October 1998 (1998-10-07) cited in the application	1,10-14
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application claim 1	1,10-14
A	US 5 696 143 A (TALLEY JOHN J ET AL) 9 December 1997 (1997-12-09) abstract	1,10,14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2001

Date of mailing of the international search report

22/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	.onal Application No
	PCT/FR 00/03047

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 09304 A (SEARLE & CO ; TALLEY JOHN J (US); BERTENSHAW STEPHEN R (US); GRANET) 28 March 1996 (1996-03-28) cited in the application claim 1 --- GB 1 382 773 A (SEARLE & CO) 5 February 1975 (1975-02-05) claims -----	1,10,14
A		1,10,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03047

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5925768	A	20-07-1999	FR 2742148 A AT 191211 T AU 718763 B AU 1101097 A BR 9611986 A CA 2239489 A CN 1207731 A CZ 9801775 A DE 69607484 D DE 69607484 T EP 0868420 A EP 0885889 A ES 2148820 T WO 9721682 A GR 3033626 T HU 9901244 A JP 2000502080 T NO 982589 A NZ 323962 A PL 327177 A PT 868420 T SI 868420 T SK 75898 A TR 9801041 T	13-06-1997 15-04-2000 20-04-2000 03-07-1997 17-02-1999 19-06-1997 10-02-1999 14-10-1998 04-05-2000 26-10-2000 07-10-1998 23-12-1998 16-10-2000 19-06-1997 31-10-2000 30-08-1999 22-02-2000 03-08-1998 28-05-1999 23-11-1998 31-08-2000 31-10-2000 11-01-1999 21-08-1998
EP 0656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A FR 2713225 A AT 154012 T AU 685518 B AU 7899994 A BR 1100984 A CA 2136893 A CN 1110968 A, B CZ 9403016 A DE 69403614 D DE 69403614 T DK 656354 T ES 2105575 T FI 945690 A GR 3024470 T HK 1000599 A HU 71498 A, B IL 111719 A JP 7309841 A NO 944625 A NZ 270025 A PL 306067 A RU 2141479 C SG 68570 A SI 656354 T US 5624941 A ZA 9409342 A	09-06-1995 09-06-1995 15-06-1997 22-01-1998 15-06-1995 14-03-2000 21-06-1995 01-11-1995 14-06-1995 10-07-1997 22-01-1998 29-12-1997 16-10-1997 03-06-1995 28-11-1997 09-04-1998 28-11-1995 28-10-1999 28-11-1995 06-06-1995 26-09-1995 12-06-1995 20-11-1999 20-06-2000 31-10-1997 29-04-1997 09-10-1995
US 5696143	A	09-12-1997	AU 3628395 A WO 9609293 A	09-04-1996 28-03-1996
WO 9609304	A	28-03-1996	US 5547975 A AU 3548795 A	20-08-1996 09-04-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 00/03047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9609304 A		US 5565482 A		15-10-1996
		US 5670532 A		23-09-1997
GB 1382773 A	05-02-1975	US 3940418 A		24-02-1976

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No
PCT/FR 00/03047

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P29/00 A61P37/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 925 768 A (BARTH FRANCIS ET AL) 20 juillet 1999 (1999-07-20) revendication 1 & EP 0 868 420 A 7 octobre 1998 (1998-10-07) cité dans la demande ----	1,10-14
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande revendication 1 ----	1,10-14
A	US 5 696 143 A (TALLEY JOHN J ET AL) 9 décembre 1997 (1997-12-09) abrégé ----	1,10,14
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 mars 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. le Internationale No
PCT/FR 00/03047

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 09304 A (SEARLE & CO ; TALLEY JOHN J (US); BERTENSHAW STEPHEN R (US); GRANET) 28 mars 1996 (1996-03-28) cité dans la demande revendication 1 ----	1,10,14
A	GB 1 382 773 A (SEARLE & CO) 5 février 1975 (1975-02-05) revendications -----	1,10,14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der le Internationale No
PCT/FR 00/03047

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5925768 A	20-07-1999	FR 2742148 A AT 191211 T AU 718763 B AU 1101097 A BR 9611986 A CA 2239489 A CN 1207731 A CZ 9801775 A DE 69607484 D DE 69607484 T EP 0868420 A EP 0885889 A ES 2148820 T WO 9721682 A GR 3033626 T HU 9901244 A JP 2000502080 T NO 982589 A NZ 323962 A PL 327177 A PT 868420 T SI 868420 T SK 75898 A TR 9801041 T	13-06-1997 15-04-2000 20-04-2000 03-07-1997 17-02-1999 19-06-1997 10-02-1999 14-10-1998 04-05-2000 26-10-2000 07-10-1998 23-12-1998 16-10-2000 19-06-1997 31-10-2000 30-08-1999 22-02-2000 03-08-1998 28-05-1999 23-11-1998 31-08-2000 31-10-2000 11-01-1999 21-08-1998
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A FR 2713225 A AT 154012 T AU 685518 B AU 7899994 A BR 1100984 A CA 2136893 A CN 1110968 A, B CZ 9403016 A DE 69403614 D DE 69403614 T DK 656354 T ES 2105575 T FI 945690 A GR 3024470 T HK 1000599 A HU 71498 A, B IL 111719 A JP 7309841 A NO 944625 A NZ 270025 A PL 306067 A RU 2141479 C SG 68570 A SI 656354 T US 5624941 A ZA 9409342 A	09-06-1995 09-06-1995 15-06-1997 22-01-1998 15-06-1995 14-03-2000 21-06-1995 01-11-1995 14-06-1995 10-07-1997 22-01-1998 29-12-1997 16-10-1997 03-06-1995 28-11-1997 09-04-1998 28-11-1995 28-10-1999 28-11-1995 06-06-1995 26-09-1995 12-06-1995 20-11-1999 20-06-2000 31-10-1997 29-04-1997 09-10-1995
US 5696143 A	09-12-1997	AU 3628395 A WO 9609293 A	09-04-1996 28-03-1996
WO 9609304 A	28-03-1996	US 5547975 A AU 3548795 A	20-08-1996 09-04-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date Internationale No

PCT/FR 00/03047

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9609304 A		US 5565482 A US 5670532 A	15-10-1996 23-09-1997
GB 1382773 A	05-02-1975	US 3940418 A	24-02-1976

THIS PAGE BLANK (USPTO)